

令和6年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		老化ならびに糖化関連炎症による骨代謝変調メカニズムの解明と骨破壊制御法の開発		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
研究代表者	所属	山口大学 大学院医学系研究科	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・朝霧 成挙		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	山口大学 大学院医学系研究科	/	/
	職名・氏名	助教・辻 竣也	○	○
	所属	山口大学 大学院医学系研究科	/	/
	職名・氏名	助教・竹本 研史		
	所属	山口大学 大学院医学系研究科	/	/
	職名・氏名	技術補佐員・遠矢 三居利		
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡 晃教		
概要 (100～150字程度)		<p>当該年度の研究では、糖尿病患者で上昇している炎症性糖代謝副産物であるメチルグリオキサール (MG) が骨芽細胞の分化を抑制し、骨癒合部の骨密度が低下し、骨構造が脆弱になることで、糖尿病患者における骨折治癒の遅延が生じることを明らかにした。MG とその関連経路は、糖尿病などの高 MG 状態における骨修復改善の治療標的となる可能性が示唆された。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>骨は破骨細胞と骨芽細胞のバランスで維持されるが、炎症や加齢、糖尿病によりこの均衡が崩れると骨脆弱化を引き起こし、骨疾患が発症する。近年、感染性関節炎や激しい炎症反応を伴う関節リウマチにおいて、炎症に付随する異常破骨細胞 (炎症性破骨細胞) が出現して骨破壊を担うことが報告された。一方、糖尿病や、閉経後骨粗鬆症・老人性骨粗鬆症などでも骨が脆弱化することが知られている。我々の先行研究では、糖尿病患者の血中で上昇する炎症性の糖代謝産物や、加齢で減少するポリアミン類が、骨代謝関連細胞の機能を大きく変調するなどの予備知見を得ている。本研究では、老化骨芽細胞と炎症性破骨細胞の関係を解析し、情報解析の進歩を経て、こうした細胞間相互作用の分子機構の解明および新規治療薬の探索を加速することを目的とする。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>そこで、本年は糖尿病患者における骨折治癒の遅延に焦点をあて、研究を行った。我々は炎症性糖代謝副産物であるメチルグリオキサール (MG) が糖尿病患者で上昇していることに着目し、MG の骨修復への直接的影響を明らかにすることとした。本研究では、まずマウス脛骨骨折モデルを用い、MG の骨折部位に与える影響</p>		

	<p>を解析した。MG 投与により骨癒合部の骨密度が低下し、骨構造が脆弱になることが明らかとなった。また、骨石灰化に重要なオステオカルシンやボーンシアルプロテインの発現も減少していた。生体力学的解析では、MG が骨折部位の耐久性を低下させる一方、弾性強度には影響しなかったことから、骨マトリックス中の終末糖化産物の蓄積が主因ではないと考えられた。さらに、MG の詳細な作用機序を明らかにするために頭蓋冠より単離した骨芽細胞を用いて <i>in vitro</i> 解析を行った。非細胞毒性濃度の MG が骨芽細胞の分化と石灰化を抑制することが確認され、転写因子オステリックスやオステオカルシンなどの石灰化関連遺伝子の発現も抑制されていた。これらの知見は、糖尿病患者でみられる血中オステオカルシン低下に一致しており、MG の有害性は骨代謝を超えて広範に影響を及ぼす可能性が示唆された。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会発表】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 瀬戸哲也、糖化ストレスは骨芽細胞の石灰化能を低下させることで骨折治癒を抑制する、第 41 回日本骨代謝学会学術集会、東京都、2023 年 7 月 27 日～29 日 瀬戸哲也、Carbonyl 誘導体が骨芽細胞の石灰化能に与える影響、第 38 回日本整形外科学会基礎学術集会、つくば市、2023 年 10 月 19 日・20 日 瀬戸哲也、Carbonyl 誘導体が骨芽細胞機能に与える影響、第 97 回日本整形外科学会学術集会、福岡市、2024 年 5 月 23 日～26 日 瀬戸哲也、Methyglyoxal が骨折治癒に与える影響、第 39 回日本整形外科学会基礎学術集会、東京都、2024 年 10 月 17 日・18 日 朝霧成挙、竹本研史、遠矢三居利、メチルグリオキサールによる骨芽細胞分化抑制と骨折治癒遷延のメカニズム、第 3 回 Signaling X 研究会、札幌市、2025 年 2 月 25 日</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF 入力のこと なし</p> <p>【新聞報道】 なし</p> <p>【学位取得者】 学部名・学年または職名・氏名入力のこと 大学院医学系研究科 大学院生 瀬戸哲也</p>